

ROYALACTINE ALS VERJONGINGSKUUR, OOK VOOR DE MENS?

Uli Ernst, Giel Detienne, Wouter De Haes, Liliane Schoofs en Liesbet Temmerman – KU Leuven Functional Genomics and Proteomics

Er zijn grote verschillen tussen een werksterbij en een koningin. Jullie weten het allemaal: koninginnen zijn ongeveer twee keer zo groot en zwaar (ca. 200 mg), hebben een angel zonder weerhaakjes, een korte tong, minder facetten in de ogen en minder geurreceptoren, geen pollenverzamelapparaat op de achterpoten, geen wasklieren en Nasonov-klieren maar grote mandibelklieren, ingekerfde mandibelen, een grote spermakamer en 140-180 ovariolen (werksters maar 2-12). Dat zijn dan enkel de morfologische verschillen (Winston 1987, Page 2013). Verdere verschillen vind je in het gedrag, de fysiologie, de feromonen die ze afgeven, de ontwikkelingssnelheid en hun levensduur. Dat laatste verschil is erg opmerkelijk: terwijl werksters in de zomer maar enkele weken leven, kan een koningin vrij oud worden, vaak twee jaar en meer (Page en Peng 2001). Er zijn zelfs berichten van acht jaar oude koninginnen (Bozina 1961 fide Page en Peng 2001), ook al is dit eerder uitzonderlijk. Wat nu precies de oorzaak is voor het verschil in levensduur, is momenteel niet geweten.



Royalactine bij bijen, fruitvliegen en wormpjes

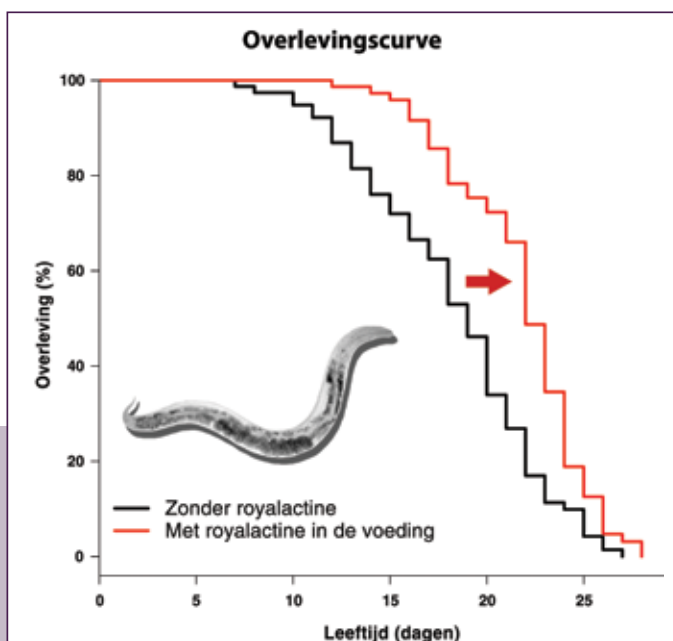
Een belangrijk verschil tussen werksters en koninginnen is de hoeveelheid gelée royale (ook gekend als koninginvoedersap of koninginnegelei) die de jonge larven voorgeschoteld krijgen. Een bepaald eiwit (royalactine) uit dit

complexe mengsel is essentieel voor de ontwikkeling tot koningin (Kamakura 2011).

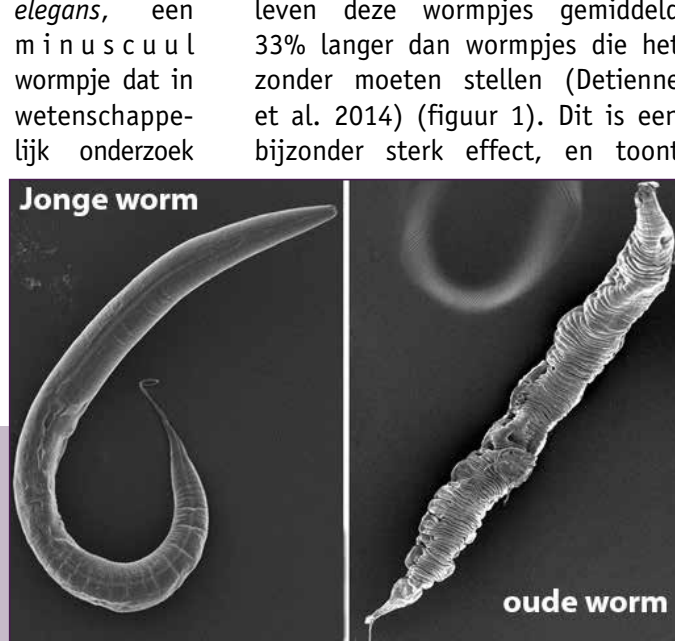
Zeer verrassend is dat dit eiwit ook bij andere diertjes in staat is de levensduur en de vruchtbaarheid te verhogen. Dit werd eerst bij de fruitvlieg *Drosophila melanogaster* ontdekt (Kamakura 2011). Recent werd dezelfde bevinding ook waargenomen bij *Caenorhabditis*

wordt gebruikt als hét model om veroudering te bestuderen. Deze wormpjes zijn makkelijk te kweken; ze zijn doorzichtig en kunnen met een eenvoudige lichtmicroscopie in detail bestudeerd worden, en hun volledige DNA-code is ontrafeld. Ook is het relatief makkelijk om sommige genen aan of uit te schakelen.

Na toedienen van royalactine leven deze wormpjes gemiddeld 33% langer dan wormpjes die het zonder moeten stellen (Detienne et al. 2014) (figuur 1). Dit is een bijzonder sterk effect, en toont



Figuur 1: Wormpjes leven 33% langer als ze royalactine mogen eten. © Giel Detienne



Figuur 2: Ook wormen verrimpelen tijdens veroudering. Wormen die royalactine aten blijven echter langer jong. © Arjumand Ghaz

voor het eerst aan dat royalactine ook levensduurverlengend werkt bij niet-insecten.

Meer goed nieuws is ook dat de wormpjes niet alleen gemiddeld 33% langer leven, maar ook langer gezond blijven (figuur 2). Een grote beweeglijkheid wijst op een goede gezondheid en wormpjes die royalactine hebben gegeten, bewegen veel meer dan controlewormen van dezelfde leeftijd. Deze bevinding is van groot belang, want langer leven is vooral aantrekkelijk indien het vooral betekent dat men nog langer gezond kan blijven.

Royalactine en receptormolecule EGFR

Voor velen zal dit verbazingwekkend zijn, zeker als je weet dat de laatst gemeenschappelijke voorouder van insecten en rondwormen meer dan 500 miljoen jaar geleden leefde (Rota-Stabelli et al. 2013). Toch verlopen veel biologische processen op het niveau van de cellen gelijkaardig. Men spreekt van 'geconserveerde functies'. Daarom kunnen deze geconserveerde functies (bv. de werking van specifieke onderdelen van de cel) gemakkelijker bestudeerd worden bij organismen, die zich daartoe beter lenen. Dergelijke organismen worden modelorganismen genoemd. De bevindingen kunnen in een later stadium geverifieerd worden bij andere proefdieren.

Van het eiwit royalactine weet men ondertussen dat het zijn levensduurverlengend effect enkel kan uitoefenen als een bepaald receptormolecule (EGFR: Epidermale Groei Factor Receptor) op de cellen aanwezig is (Kamakura 2011, Detienne et al. 2014). Deze receptor komt niet alleen bij ongewervelde dieren voor maar ook bij de gewervelden, en ook bij de mens – daarover straks meer. Het is nog niet helemaal duidelijk hoe royalactine met deze receptor (EGFR) interageert. Door het uitschakelen van het molecule dat normaal gezien

aan EGFR bindt (het zogenaamde ligand) werd aangetoond dat royalactine alleen niet volstaat om EGFR te activeren. Wellicht verandert royalactine de eigenschappen van de receptor, of van het ligand – dit wordt nu verder onderzocht aan de KU Leuven. Eerder dan op bijen, blijven de onderzoekers hiervoor op de rondwormpjes werken. Die zijn immers veel gemakkelijker te hanteren voor laboratoriumproeven: ze kennen geen seizoenen, zwermen niet, steken niet, ...

Royalactine en de mens

Eerder merkten we op dat de receptor waarop royalactine inwerkt ook voorkomt bij de mens. Zou het gelée royale mogelijkwijze ook bij de mens deze gunstige levensduurverlengende effecten teweegbrengen? Enkele kanttekeningen zijn hier aan de orde.

- Ten eerste: gelée royale is een complex mengsel van een heel gamma aan eiwitten, aminozuren, suikers, vetten, vitaminen, en nog heel wat andere stoffen. Tot nu toe zijn van dit mengsel nog maar twee stoffen in detail onderzocht bij proefdieren: het eiwit royalactine (Detienne et al. 2014) en het vetzuur 10-hydroxy-2-deceenzuur (Honda et al. 2011). Er zijn dus nog een hele resem andere stoffen in het mengsel aanwezig die zowel positieve als negatieve effecten kunnen hebben.
- Ten tweede: er zijn studies met gelée royale op muizen, hamsters, ratten en op menselijke cellen uitgevoerd, maar amper studies met grote populaties van mensen. Hoewel er in kleinschalige studies vermeld wordt dat gelée royale cholesterolverlagend zou kunnen werken, ontbreekt elk duidelijk bewijs (Münstedt et al. 2009). De Europese overheid besloot dan ook dat er tot nu toe geen concrete aanwijzingen zijn van positieve effecten van de consumptie

van gelée royale (EFSA Panel on Dietetic Products 2011).



- Ten derde: sommige mensen kunnen een allergische reactie tegen gelée royale ontwikkelen, die kans is er vooral voor wie al last heeft van andere allergieën (Takahama en Shimazu, 2006). Hiernaast kan de gelée royale ook met andere stoffen gecontamineerd zijn (bv. pesticiden, varroaciden of zware metalen).
- Ten vierde: bij de orale toediening van gelée royale kunnen de eiwitten afgebroken worden in de maag en dunne darm, en zo hun effect (als dat er zou zijn) niet altijd uitoefenen. Dat belet niet dat andere ingrediënten (of kleine fragmenten van de eiwitten) mogelijk wel worden opgenomen en effectief kunnen zijn.
- Tenslotte: het eiwit royalactine werkt – zij het onrechtstreeks – in op de EGFR receptor, en dit leidt bij de honingbij, de fruitvlieg, en een wormpje tot een langer gezond leven. Terwijl cellen bij volwassen wormpjes niet meer kunnen delen, en de worm dus geen kanker kan krijgen, zet dezelfde receptor bij de mens cellen aan tot delen en is deze receptor betrokken bij het ontstaan van sommige kankers. Er zal dus een goede balans moeten gezocht worden tussen het teveel en te weinig stimuleren van deze receptor.

Referenties

De uitgebreide referentielijst is te verkrijgen bij de redactie.